

## Praca oryginalna

**Wpływ 3-tygodniowego leczenia za pomocą ciągłego dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych na stężenie leptyny i homocysteiny w surowicy u chorych z obturacyjnym bezdechem podczas snu****The influence of 3 weeks therapy with continuous positive airway pressure on serum leptin and homocysteine concentration in patients with obstructive sleep apnea syndrome**

Renata Rubinsztajn, Marta Kumor, Krzysztof Byśkiniewicz, Ryszarda Chazan

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii AM w Warszawie.

Kierownik: prof. dr hab.n.med. R. Chazan

**Summary:** Obstructive sleep apnea (OSA) is one of the most often sleep disturbance. Not treated patients have 2-3 times more risk for death because of the cardiovascular diseases. Leptin and homocysteine are the risk factors for cardiovascular diseases. Treatment by nCPAP has positive influence for health care and reduction of hypertension in this group.

The aim of this study was to evaluate an effect of 3 weeks nCPAP therapy on a serum leptin and homocysteine concentrations in patients with OSA. Material and methods: The study group consisted of 48 male patients in the age  $x=51,2\pm7,5$  years old, OSA was diagnosed by polysomnographic study. The leptin concentration was evaluated by RIA methods (HUMAN LEPTIN RIA KIT), the homocysteine concentration was evaluated by Axis Homocysteine EIA test. Patients were treated by nCPAP during 3 weeks. Only 29 patients were effectively treated for this time. The compliance was:  $5,07 \pm 1,81$  h

Results: In the group of 29 patients the serum leptin and homocysteine concentration before and after treatment were  $11,05 \pm 5,59$  ng/mL vs  $11,07 \pm 7,16$  ng/mL i  $10,98 \pm 2,79$   $\mu$ mol/L vs  $10,34 \pm 2,99$   $\mu$ mol/L. In the all study group the statistical important correlation between leptin and AHI, mean and minimal saturation overnight, fibrinogene concentration, BMI, WHR, waist circumference, heart rate and between homocysteine and heart rate were observed.

Conclusions: 3 weeks therapy does not have any effect on leptin and homocysteine concentrations in the studied group of patients with OSA. Serum leptin concentration correlates with AHI, TMB90, as well as with mean and minimal saturation during a sleep. This indicates a potentially higher risk of cardiovascular diseases in the studied group.

Pneumonol. Alergol. Pol. 2006, 74, 63:67

**Key words:** OSA, nCPAP, leptin, homocysteine

Obturacyjny bezdech podczas snu (OBPS) należy do najczęstszych zaburzeń oddychania podczas snu. Według Young i wsp. choroba może dotyczyć 2% kobiet i 4% mężczyzn w średnim wieku (30). W Polsce nie ma dobrze udokumentowanych danych epidemiologicznych, ale szacuje się że choroba ta dotyczy około 100 tys. ludzi (2). W badaniach Pływaczewskiego przeprowadzonych na 676 osobach powyżej 41 roku życia oszacowano, że w populacji warszawskiej OBPS występował u 8,7% mężczyzn i 2,5% kobiet (18). Głównym zjawiskiem patofizjologicznym odpowiedzialnym za objawy choroby są bezdechy. Bezdechem określa się brak przepływu powietrza przez drogi oddechowe trwający dłużej niż 10 sekund. OBPS rozpoznaje się jeśli bezdechy występują z częstością większą niż 10 na godzinę snu.

Wyniki wielu prac wskazują na stałe pobudzenie układu współczulnego w tej grupie chorych.

Jest ono wywołane, między innymi, odruchem z chemo i baroreceptorów na skutek powtarzających się okresów bezdechów, hipoksemii i hiperkapni (23,26). OBPS predysponuje do rozwoju nadciśnienia tętniczego, choroby niedokrwiennej serca, otyłości i cukrzycy (5,13). Uznany jest on za czynnik ryzyka chorób układu krążenia („zespół Z”) występujący u chorych z otyłością, insulinoopornością, dyslipidemią, nadciśnieniem tętniczym w polimetabolicznym zespole X (19,29).

Chorzy z nieleczonym OBPS mają 2-3 razy większe ryzyko zgonu z powodu powikłań sercowo-naczyniowych niż populacja ogólna (10,14). W dużych badaniach populacyjnych: The Wisconsin Sleep Cohort Study, The Sleep Heart Health Study (28,31) udowodniono związek pomiędzy istnieniem OBPS a chorobami układu sercowo-naczyniowego, w tym nadciśnieniem tętniczym, chorobą nie-

dokrwienną serca, przewlekłą niewydolnością serca i udarem mózgu.

VII raport JNC umieścił OBPS na pierwszym miejscu przyczyn wtórnego nadciśnienia tętniczego. Wiedza ta skłania do poszukiwania nowych czynników mogących odgrywać rolę w patogenezie tych chorób. Od dłuższego czasu trwają badania nad rolą leptyny i homocysteiny w patogenezie miażdżycy, a co za tym idzie chorób układu krążenia.

Leptyna jest białkiem zbudowanym z 167 aminokwasów (7). Leptyna wpływa na odczuwanie łaknienia i sytości, pobudza procesy kataboliczne, wpływa na metabolizm tkanki tłuszczowej i regulację termogenezy ustroju. Leptyna wpływa na pobór pokarmu i masę ciała poprzez wpływ na receptor Ob.-Rb. Syntezę leptyny zwiększa nadmiar tkanki tłuszczowej, przyjmowanie pokarmu, hiperinsulinemia, wzrost temperatury otoczenia, glikokortkosteroidy, interleukina 1 (IL-1), czynnik martwicy guza (TNF- $\alpha$ ) i jony cynku (wg 4). W wielu badaniach wykazano wzrost stężenia leptyny u osób otyłych. Wouters i wsp. stwierdzili dodatnią korelację pomiędzy stężeniem leptyny w surowicy a BMI, masą tłuszczu mierzoną metodą analizy bioimpedancji i podskórną grubością tkanki tłuszczowej określaną za pomocą tomografii komputerowej u osób otyłych (27).

Rola homocysteiny w patogenezie miażdżycy i chorób układu krążenia jest związana z uszkodzeniem śródbłonna, aktywacją płytek i zwiększeniem krzepliwości krwi poprzez wpływ, między innymi, na obniżenie stężenia antytrombiny III, czynnika VII i białka C (23). Homocysteina jest aminokwasem powstającym na drodze przemiany metioniny w cysteinę z istotnym udziałem w tej przemianie witamin B6, B12 i kwasu foliowego.

Liczne prace potwierdzają związek pomiędzy uszkodzeniem śródbłonna a rozwojem nadciśnieniem tętniczym (12,15). W aterogennym działaniu homocysteiny dużą rolę odgrywa tlenek azotu (NO) (24), można więc przypuszczać, że u chorych na OBPS, u których istnieje niedobór NO może dojść do podwyższenia stężenia homocysteiny i rozwoju miażdżycy, a tym samym do rozwoju nadciśnienia tętniczego. Podobnie jak leptyna, homocysteina była tematem wielośrodkowych dużych badań (Physicians' Health Study, The European Concerted Action Project, The Hordaland Homocysteine Study), które potwierdziły jej rolę w patogenezie chorób sercowo-naczyniowych, w tym nadciśnienia tętniczego.

Liczne prace wskazują, że stosowanie leczenia za pomocą stałego dodatniego ciśnienia powietrza w drogach oddechowych (n-CPAP) wpływa na

poprawę stanu zdrowia, zmniejszenie aktywności układu współczulnego i redukcję ciśnienia tętniczego krwi. Nieliczne badania nad wpływem leczenia za pomocą n-CPAP na stężenie homocysteiny pokazują sprzeczne wyniki (9,20).

W związku z tym podjęto badania, których celem była ocena wpływu 3-tygodniowego leczenia za pomocą aparatu n-CPAP na stężenie leptyny i homocysteiny u chorych na OBPS.

## Material i metoda

Do badania zakwalifikowano 48 mężczyzn w średnim wieku  $51,2 \pm 7,5$  lat, z średnim BMI  $30,17 \pm 3,53$  kg/m<sup>2</sup>, wskaźnikiem talia/biodra  $1,02 \pm 0,05$ , obwodem pasa  $107,71 \pm 9,83$  cm. W badanej grupie u 8 pacjentów stwierdzano nadciśnienie tętnicze, a u 9 chorobę niedokrwienną serca.

Wszyscy zakwalifikowani do badania wypełnili wystandaryzowaną ankietę zawierającą pytania dotyczące zaburzeń oddychania podczas snu, oraz mieli wykonane badanie podmiotowe i przedmiotowe, w tym trzykrotny pomiar ciśnienia tętniczego krwi. Następnie wykonano ograniczone badanie polisomnograficzne przy użyciu zestawu Poly – MESAM (Madaus Medizin Elektronik, Niemcy). W czasie badania oceniono RDI (respiratory disturbance index) czyli liczbę bezdechów oraz spłyceń oddychania przypadających na jedną godzinę snu. U chorych z RDI >10 i/lub objawami senności w ciągu dnia wykonano badanie polisomnograficzne przy użyciu aparatury Alice 4, (Respironics, USA). Badani z wskaźnikiem RDI <10 zostali zakwalifikowani do grupy kontrolnej. Badanie to polega na całonocnym zapisie dwóch grup parametrów: a) dla oceny struktury snu rejestruje się elektroencefalogram (EEG), elektrookulogram (EOG), elektromiogram (EMG); b) dla wykrycia oraz oceny rodzaju zaburzeń oddychania w czasie snu rejestruje się: przepływ powietrza przez drogi oddechowe, ruchy oddechowe klatki piersiowej i brzucha oraz wysycenie krwi tętniczej tlenem. Dodatkowo prowadzony jest zapis EKG z okolicy przedsercowej. Za kryterium rozpoznawcze przyjęto AHI >10 (Apnea+ hypopnea index, czyli łączny wskaźnik bezdechów oraz okresów spłyconego oddychania przypadających na jedną godzinę snu). Za definicję spłyconego oddychania w przyjęto obniżenie amplitudy przepływu powietrza, o co najmniej 50% połączone z obniżeniem wysycenia krwi tętniczej tlenem o >4% i/lub wzbudzeniem trwające dłużej niż 10 sekund. Za bezdech przyjęto brak przepływu powietrza przez drogi oddechowe trwający dłużej niż 10 sekund (2).

Wszyscy zakwalifikowani do badania mieli wykonany EKG oraz pobierano od nich krew rano na czczo, po 30 minutowym odpoczynku, w celu oznaczenia stężenia leptyny i homocysteiny w surowicy oraz podstawowych badań biochemicznych (glukoza, lipidogram, kwas moczowy, fibrynogen, witamina B12 i kwas foliowy).

Leptyna była oznaczana metodą RIA przy użyciu komercyjnych zestawów HUMAN LEPTIN RIA KIT firmy LINCO Research, Inc., a homocysteina metodą immunoenzymatyczną przy użyciu testów Axis Homocysteine EIA test firmy BIO RAD. Zakwalifikowani chorzy otrzymywali na okres 3 tygodni aparat nCPAP typu REMSTAR AUTO, GK 420S lub GK 420E do używania każdej nocy. Po 3 tygodniach chorzy zgłaszali się

Rycina 1 Stężenie leptyny (LEP1 i 2) i homocysteiny (HCY1 i 2) przed i po 3 tygodniach leczenia

Fig 1. Leptin (LEP1 and 2) and homocysteine (HCY1 and 2) before and after 3 weeks of nCPAP treatment

Tabela I Wyniki dodatkowych badań laboratoryjnych w mg/dl w grupie 29 efektywnie leczonych chorych

Table I. Results of some laboratory tests (mg/dl) in the effective treatment group

n	TCh	HDLCh	LDLCh	TG	UA	GLUK	VITB12	FOL.AC	FIBRYN
29	214,0±36,3	44,52±10,5	137,48±28,7	183,59±132,0	5,99±1,0	94,64±14,2	284,65±65,0*	5,75±2,4	307,47±42,9

Legenda: TCh- cholesterol całkowity/total cholesterol; HDLCh- cholesterol HDL, LDLCh- cholesterol LDL, TG- trójglicerydy/triglyceride, UA- kwas moczowy/uric acid; GLUK- glucose, FOL.AC.- kwas foliowy/folic acid ; FIBRYN- fibrynogen \* pg/ml

na kontrolne badanie, w trakcie którego pobierano krew na stężenia leptyny i homocysteiny.

Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej przy użyciu programu STATISTICA.

Na przeprowadzenie badania uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej AM w Warszawie.

## Wyniki:

Średnie wartości badania polisomnograficznego w badanej 48 osobowej grupie wynosiły: saturacja w czasie snu – 85,6±5% (średnia) i 70,4±11,65% (minimalna), AHI=50,2±22/godzinę, a T<sub>90</sub>=90±96,7 min.

Po 3 tygodniach za pomocą CPAP leczenia okazało się, że tylko 29 osób było efektywnie leczonych, a średni czas stosowania aparatu w czasie snu wynosił u nich 5,07 ±1,81 godziny. Indeks wybudzeń (AI) wynosił 3,46 ± 2,25. W grupie tej stężenie leptyny i homocysteiny przed i po leczeniu wyniosły one odpowiednio 11,05±5,59 ng/mL vs 11,07±7,16 ng/mL i 10,98±2,79 μmol/L vs 10,34±2,99 μmol/L. (Ryc. 1).

W tabeli I przedstawione zostały wyniki badań dodatkowych w grupie efektywnie leczonej. (Tab. I).

U wszystkich, wstępnie zakwalifikowanych do badań chorych poszukiwano korelacji leptyny i homocysteiny z charakterystycznymi parametrami choroby (Tab. II).

Tabela II Istotne statystycznie korelacje między stężeniami leptyny i homocysteiny a cechami OBPS u 48 badanych (p&lt;0,05)

Table II Statistics important correlation in the group of 48 studied (p&lt;0,05)

n= 48	Leptyna Leptin	Homocysteina Homocysteine
AHI (n/h)	r = 0.29	NS
Średnia saturacja podczas snu (%) Mean overnight SaO <sub>2</sub>	r = - 0,53	NS
Minimalna saturacja podczas snu(%) Minimal overnight SaO <sub>2</sub>	r = - 0,43	NS
Fibrynogen ( mg/dl) Fibrinogene	r = 0.38	NS
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	r = 0,83	NS
Wskaźnik talia/biodra Waist -Hip Ratio	r=0,34	NS
Obwód pasa (cm) Waist circumference	r =0,79	NS
Czynność serca /min Heart rate	NS	r=-0,33

## Omówienie

Obturacyjny bezdech podczas snu związany jest z otyłością, chorobami układu krążenia i zaburzeniami metabolicznymi takimi jak hiperlipoproteinememia, hiperinsulinemia i oporność na insulinę. Chorzy na OBPS wykazują tendencję do przyrostu masy ciała stwierdzaną w ciągu 12 miesięcy przed postawieniem rozpoznania (27). Phillips i wsp.

mierząc stężenie leptyny u chorych mężczyzn ze świeżo rozpoznanym OBPS bez dodatkowych chorób obciążających stwierdzili wyższe stężenie leptyny w tej grupie chorych w porównaniu z grupą kontrolną ( $13,7 \pm 1,3$  vs  $9,2 \pm 1,2$  ng/mL). Ponadto stwierdzono wyższe stężenie leptyny w badanej grupie chorych w przeliczeniu na procentową zawartość tłuszczu w organizmie oraz zdecydowanie większy przyrost masy ciała w ciągu roku przed postawieniem rozpoznania OBPS w porównaniu z grupą kontrolną ( $5,2 \pm 1,7$  kg vs  $0,5 \pm 0,9$  kg) co może świadczyć o występowaniu oporności na leptynę u chorych na OBPS, utrudniającą redukcję masy ciała (17). W innym badaniu Ip i wsp. również wykonali wyższe stężenia leptyny w grupie chorych na OBPS w porównaniu z grupą kontrolną ( $9,18 \pm 4,24$  vs  $6,54 \pm 3,81$  ng/mL) oraz jednocześnie istotne statystycznie korelacje pomiędzy stężeniem leptyny a: BMI, grubością fałdu skórno, stężeniami cholesterolu całkowitego, LDL cholesterolu, wskaźnikiem AHI i czasem desaturacji krwi tętniczej w nocy w obu badanych grupach a w grupie chorych na OBPS również pomiędzy stężeniem insuliny we krwi tętniczej i ciśnieniem rozkurczowym (8). Obserwacje te potwierdziły również nasze wcześniejsze badania, a ponadto wykazaliśmy statystycznie istotne różnice w stężeniu leptyny pomiędzy grupą kobiet i mężczyzn oraz wzrost stężenia leptyny wraz ze stopniem ciężkości OBPS ocenianym na podstawie wskaźnika AHI (21).

Wg Lavie i wsp. oraz Svatikowej stężenia homocysteiny u chorych na OBPS bez chorób sercowo-naczyniowych są prawidłowe (11, 25). Natomiast w badaniach Cana i wsp wykazano u chorych z  $AHI > 5$  wyższe stężenia homocysteiny w porównaniu z grupą kontrolną. W pracy tej stwierdzono również wyższe w tej grupie chorych stężenie CRP (3).

Można przypuszczać, że leczenie chorych na OBPS za pomocą dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych wpływa nie tylko na objawy ze strony układu oddechowego, ale również na zaburzenia metaboliczne i poprzez to zmniejsza ryzyko zachorowania na choroby układu krążenia. W naszym badaniu po 3 tygodniach efektywnego leczenia, które chorzy stosowali przez średnio  $5,07 \pm 1,8$  h każdej nocy, stężenia leptyny i homocysteiny nie uległy zmianie. Wyniki prac zajmujących się tymi związkami szczególnie dotyczącymi homocysteiny nie są jednoznaczne.

W pracy Barcello i wsp. nie wykazano, aby leczenie za pomocą nCPAP redukowało stężenie leptyny u otyłych chorych (1). Inni autorzy podkreślają fakt, że stężenie leptyny ulega większej redukcji pod wpływem leczenia u chorych z  $BMI < 30 \text{ kg/m}^2$  a także u chorych z nadciśnieniem tętniczym (6). Sanners i wsp. badali stężenie leptyny w wśród chorych poddanych różnym metodom leczenia. Badano wpływ zmiany stylu życia i redukcji masy ciała oraz wpływ leczenia za pomocą aparatów repozycjonujących żuchwę lub za pomocą nCPAP. W badaniu tym nie uzyskano zmniejszenia stężenia leptyny w czasie 6 miesięcy leczenia w całej badanej grupie ( $7,3 \pm 5,0$  vs  $7,5 \pm 4,8$  ng·mL<sup>-1</sup>), natomiast obniżenie stężenia leptyny uzyskano u 59 badanych, w tym 53 leczonych nCPAP efektywnie ( $8,5 \pm 5,0$  vs  $7,4 \pm 5,1$  ng·mL<sup>-1</sup>,  $p < 0,05$ ) (22).

Rozbieżne wyniki dotyczą też wpływu leczenia nCPAP na stężenie homocysteiny w surowicy. Robinson i wsp nie uzyskali redukcji stężenia homocysteiny w trakcie miesięcznego leczenia 101 chorych na OBPS (20). Odmienne wyniki badań przedstawił Jordan, który w grupie 16 chorych, leczonych średnio 149 dni uzyskał 30% redukcję stężenia homocysteiny (9). Te rozbieżne wyniki wymagają zapewne dalszych weryfikacji. Nasze badania nie wykazały korzystnego wpływu 3 tygodniowej terapii za pomocą aparatu CPAP na stężenie zarówno leptyny jak i homocysteiny. Dłuższe obserwacje i przeprowadzane na większych grupach chorych być może wniosą do tej dyskusji bardziej wiążące opinie, co wobec udowodnionego wpływu leptyny i homocysteiny na rozwój chorób układu krążenia oraz współistnienia ich z obturacyjnym bezdechem podczas snu może mieć istotne znaczenia leczeniu tych chorych

#### Wnioski:

- 3-tygodniowe leczenie za pomocą nCPAP nie wpływa na stężenie leptyny i homocysteiny w surowicy u chorych na OBPS
- Wykazano istnienie istotnych statystycznie korelacji zarówno pomiędzy leptyną a cechami choroby : AHI, T90, wskaźnikiem talia/biodra i obwodem pasa jak i minimalną i średnią saturacją krwi tętniczej w czasie snu. Wskazuje to na potencjalnie wyższe ryzyko rozwoju chorób układu krążenia w tej grupie chorych.

## Piśmiennictwo

1. Barcelo A., Barbé F., Liompart E. i wsp.: Neuropeptide Y and Leptin in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 17, 183-187
2. Byśkiniewicz K.: Obturacyjny bezdech podczas snu (w) *Pneumonologia i alergologia praktyczna- wybrane jednostki chorobowe*, Chazan R. (red)  $\alpha$ -medica press 2001, 52
3. Can M., Acikgoz S., Mungan G. i wsp.: Serum cardiovascular risk factors in obstructive sleep apnea. *Chest* 2006, 129, 233-237
4. Daniluk U., Karczmarski M., Wasilewska J. i wsp.: Fizjologiczne i patologiczne mechanizmy regulujące łaknieniem człowieka. *Terapia* 2002, 2,
5. Grunstein R., Wilcox I., Young T. i wsp.: Snoring and sleep apnea in men: association with central obesity and hypertension. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1993, 17, 533-540
6. Harsch I., Konturek P., Koebnick C. i wsp.: Leptin and ghrelin levels in patients with obstructive sleep apnoea: effect on CPAP treatment. *Eur Respir J* 2003, 22, 251-257
7. Houseknecht K., Baile C., Matteri R. i wsp.: The biology of leptin: a review. *J Anim Sci*. 1998, 76, 1405-1420
8. Ip M., Lam K., Ho Ch i wsp.: Serum leptin and vascular risk factors in obstructive sleep apnea. *Chest* 2000, 118, 580-6
9. Jordan W., Beger C., Cohrs S i wsp.: CPAP-therapy effectively lowers serum homocysteine in obstructive sleep apnea syndrome. *J. Neural Transm*, 2004, 111, 683-689
10. Lavie P. i wsp.: All-cause mortality in males with sleep apnea syndrome declining mortality rates with age *Eur. Resp. J* 2005, 25: 514-520
11. Lavie L., Perelman A., Lavie P.: Plasma homocysteine levels in obstructive sleep apnea. *Chest* 2001, 120, 900-908
12. Leung R.S.T., Bradley D.T. "Sleep Apnea and cardiovascular disease. State of the Art." *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 2147-2165
13. Levinson P., McGarvey S., Carlisle C. i wsp.: Adiposity and cardiovascular risk factors in men with obstructive sleep apnea. *Chest* 1993, 103, 1336-1342
14. Mart S. i wsp.: Mortality in severe sleep apnoea/hypopnoea syndrome patients: impact of treatment, *Eur. Resp. J* 2002; 20: 1511-1518
15. Mary S M, Bing Lam, Lai-Yee Chan i wsp.: "Circulating nitric oxide is suppressed in obstructive sleep apnea and is reversed by nasal continuous positive airway pressure" *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2166-2171 1993; 91: 308-318
16. Philips B., Hisel T., Kato M i wsp.: Recent weight gain in patients with newly diagnosed obstructive sleep apnea. *J Hypertens* 1999, 17, 1297-1300
17. Phillips B., Kato M., Narkiewicz K i wsp.: Increases in leptin levels, sympathetic drive, and weight gain in obstructive sleep apnea. *Am J. Physiol Heart Circ Physiol* 2000, 279, H234-H237
18. Pływaczewski R.: Częstość i nasilenie zaburzeń oddychania w czasie snu wśród dorosłych mieszkańców prawobrzeżnej Warszawy. *Biblioteka rozpraw habilitacyjnych Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc*. Tom 8. Warszawa 2003.
19. Reaven G.: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988, 37, 1595-1607
20. Robinson G., Pepperell J., Segal H. i wsp.: Circulating cardiovascular risk factors in obstructive sleep apnoea: data from randomized controlled trials. *Thorax* 2004, 59, 777-782
21. Rubinsztajn R., Kumor M., Byśkiniewicz K. i wsp.: Stężenie leptyny w surowicy i aktywność układu adrenergicznego oceniana na podstawie stężenia adrenaliny i noradrenaliny w surowicy u chorych na obturacyjny bezdech podczas snu. *Pol Arch Med Wewn* 2005, 113, 544-551
22. Sanner B., Kollhossner P., Buechner N., M. Influence of treatment on leptin levels in patients with obstructive sleep apnoea. *Eur. Respir. J*, 2004, 23, 601-604
23. Somers V., Myken M., Clary M. i wsp.: Sympathetic neural mechanism in obstructive sleep apnea. *J. Clin Invest*. 1995, 96, 1897-1904
24. Stamler J.S., Osborne J.A., Jaraki O. i wsp.: Adverse vascular effects of homocysteine are modulated by endothelium – derived relaxing factor and related oxides of nitrogen" 1993, 91, 308-318.
25. Svatikova A., Wolk R., Magera M. i wsp.: Plasma homocysteine in obstructive sleep apnoea. *Europ. Heart J*. 2004, 25, 1325-1329
26. Trzebski A.: Aktywność układu współczulnego w neurogennym nadciśnieniu tętniczym i jej modulacja przez odruch z baroreceptorów i chemoreceptorów w: *Nadciśnienie neurogenne* E. Szczepańska-Sadowska. A. Trzebski, W Januszewicz, A. Januszewicz (red) *Wyd Naukowe PWN Warszawa* 1998, str 102-104
27. Wouters M., Mertens I., Considine R i wsp.: Are leptin levels dependent on body fat distribution in obese men and women. *Eat Weight Disord* 1998, 3, 124-130
28. Wielo F., Young T., Lind B. i wsp.: Association of sleep disordered breathing, sleep apnea and hypertension in large community-based study. *Sleep Heart Health Study, JAMA* 2000, 283, 1829-1836
29. Wilcox I., McNamara S., Collins F i wsp.: "Syndrome Z": the interaction of sleep apnea, vascular risk factors and heart disease. *Thorax* 1998, 53( suppl 3), S25-S28
30. Young T., Palta J., Dempsey J i wsp.: The occurrence of sleep – disordered breathing among middle-aged adults. *N. Engl. J. Med*. 1993, 328, 1230
31. Young T., Peppard P., Palta M. i wsp.: Population –based study of sleep disordered breathing as a risk factor for hypertension. *Arch. Inter. Med*. 1997, 157, 1746-1752

rrubin@amwaw.edu.pl